Aus dem pharmakologischen Institut zu Marburg.

Lane Medical Library

Über die Schicksale der Gerbsäure und des Tannigen im Tierkörper.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der

Medizin, Chirurgie und Geburtshilfe

bei der

Hohen Medizinischen Fakultät der Königl. Universität Marburg

eingereicht von

Hugo Spickenboom,

approb. Arzt aus Duisburg am Rhein.

1. Oktober 1896.

Marburg

Buchdruckerei Fr. Sömmering

1896.

Meinen lieben Eltern in Dankbarkeit gewidmet!

Digitized by the Internet Archive
in 2025

https://archive.org/details/uberdieschicksal0000hugo

Die mannigfaltigen Nachteile beim Gebrauch der Gerbsäure, die sich in Erbrechen und in Schmerzen im Abdomen bei kurz dauernder Anwendung, sowie in mehr oder weniger starken Verdauungsstörungen bei chronischem Gebrauch äussern, dürften auf eine Gerbung der Magenschleimhaut zurückzuführen sein. Durch diese selbe Leim und Eiweiss im Magen fällende Eigenschaft wird die Gerbsäure im Magen zu den betreffenden Tannaten, die sich im alkalischen Darminhalt lösen, und verliert dadurch ihre adstringierende Wirkung. Auf die Erkenntnis dieser empirisch gewonnenen Thatsache dürfte der Volksgebrauch von Abkochungen gerbsäurehaltiger Droguen und die Einführung von Extrakten, die beide schleimartige und kolloide Stoffe enthalten, zurückzuführen sein. Diese Anwendungsweise ermöglicht eine allmählichere Auslaugung der Gerbsäure und einen langsameren Übertritt in den Darm.

Einen grossen Fortschritt auf dem Wege der rationellen Verwertung und Anwendung der Gerbsäure bedeutet die Herstellung eines im sauren Magensaft unlöslichen Gerbsäurepräparates durch Einführung von Essigsäure in das Molekül der Gerbsäure.

Diese von Herrn Professor Dr. Hans Meyer[1]) in Marburg gefundene und als **Tannigen (Diacetyltannin)** bezeichnete Substanz scheint den an sie gestellten Anforderungen auch darin besonders zu entsprechen, dass sie nach Versuchen des genannten Forschers sich unverändert im Kote von Katzen nach Eingabe per os findet, wodurch eine Adstringierung auch der untersten Darmteile garantiert wird.

---

[1]) Hans Meyer: Tannigen, ein neues Adstringens für den Darm. Deutsche Medicin. Wochenschrift 1894, No. 31.

Auf den Vorschlag von Herrn Professor Meyer habe ich es unternommen, in eingehenderer Weise als es bisher geschehen ist, die Schicksale des Tannigen im tierischen Organismus zu untersuchen. Dabei liess sich indes als Voruntersuchung eine gründliche Nachprüfung der vorhandenen Angaben über das Verhalten der Gerbsäure selbst im Organismus nicht umgehen, zumal diese Angaben sich vielfach ganz widersprechen.

Von früheren Autoren wollen Wöhler[1]), Wöhler und Frerichs,[2]) Clarus,[3]) Schultzen[4]) nach Gerbsäure-Eingabe am Hund nur Gallussäure, Schroff[5]) und Mitscherlich[6]) im Harn von Kaninchen Gerbsäure gefunden haben; doch sind diese letzteren, die Ausscheidung von Gerbsäure betreffenden Daten wegen mangelhafter Nachweismethode nicht zu verwerten.

Dass Gallussäure als Umwandlungsprodukt in den Harn der Versuchstiere übergeht, ist von den eben genannten Forschern ebenso wie von den neuesten Autoren wohl für alle Fälle sichergestellt worden. Die Angabe Mitscherlichs, Gerbsäure im Harn nachgewiesen zu haben, ist unbrauchbar, weil er die Eisenchloridreaktion als Identitätsreaktion der Gerbsäure anspricht. Über die Ausscheidung der Gerbsäure in den Fäces finden sich in diesen Abhandlungen keine Notizen; nur erwähnt Clarus, dass in dem Stuhl „ein nicht unerheblicher Teil“ von Gerbsäure wieder erscheint.

In neuester Zeit haben über die Frage des Schicksals der Gerbsäure Lewin, Stokmann und Moerner gearbeitet, ohne aber zu einem einheitlichen Resultat gelangt zu sein.

Lewin,[7]) der an Kaninchen experimentierte, wandte die Gerbsäure per os, subkutan und intravenös an. Ob in einfach wässeriger oder alkalischer Lösung ist nicht näher angegeben; doch lassen die stürmischen Erscheinungen, die er bei intravenöser Injektion erhielt, darauf schliessen, dass er mit einer wässerigen Auflösung arbeitete, wodurch er natürlich Embolieen erzeugen musste.

---

[1]) Zeitschr. f. Physiologie v. Tiedemann. Bd. I, pag. 140.

[2]) Liebigs Ann. LXV, pag. 339 u. 340.

[3]) Handbuch der speziell. Arzneimittellehre. 3. Aufl. 1860, pag. 458 ss.

[4]) Arch. f. Anatomie u. Physiologie 1863.

[5]) Lehrbuch der Pharmakologie. I. Aufl., pag. 127.

[6]) Lehrbuch der Arzneimittellehre. Bd. I, 1840, pag. 140. 141. 214.

[7]) Virchow's Arch. für pathologische Anatomie und Physiologie und für klin. Medizin. Bd. 81.

Um der Möglichkeit einer Umwandlung der Gerbsäure in Gallussäure im alkalischen Harn der mit Rüben gefütterten Kaninchen möglichst vorzubeugen, benutzte er nur Tiere, deren Harn durch Haferfütterung sauer war. Aus dem sauren Harn suchte Lewin die Gerbsäure nach zwei Methoden darzustellen: In der einen Reihe der Fälle wurde der Harn zur Vermeidung höherer Temperaturen im Vakuum verdunstet, mit Essigäther geschüttelt, der Rückstand des abdestillierten Essigäthers in Wasser gelöst und mit Leim- oder Eiweisslösung versetzt. In den anderen Fällen wurde der Harn in konzentrierter Kochsalzlösung aufgefangen, mit Salz in Substanz nach der Loewe'schen Methode[1]) ausgesalzen und 24 Stunden dekantiert. Die auf dem Steinsalz lagernde braune Schicht wurde mit Essigäther behandelt und der Rückstand des verdunsteten Essigäthers wiederum in Wasser gelöst und mit Eiweiss- oder Leimlösung geprüft. Die Fäces wurden zerrieben, mit Essigäther extrahiert, und der Rückstand des Extraktes auf Gerbsäure untersucht. Die Resultate seiner Versuche lasse ich der grösseren Übersichtlichkeit und Kürze halber in nachstehender Tabelle folgen:

Menge und Anwendungsart der applizierten Gerbsäure	Versuchs-dauer	Befund im Harn	Befund im Kot	Fütterung
I. intravenös 0,06 g	48 Stunden	relativ beträchtliche Mengen Gerbsäure	der Kot war Gerbsäurefrei	Hafer
II. subkutan 1,2 g in 2 Dosen während 24 Stunden	48 Stunden	derselbe Befund	Gerbsäurefrei	Hafer
III. per os 1,2 g	56 Stunden	Gerbsäure	sehr geringe Mengen Gerbsäure	Hafer
IV. per os 1,0 g	18 Stunden	Gerbsäure	der Kot war Gerbsäurefrei	Karenz zwei Tage vor und während des Versuchs

Lewin erklärt den verschiedenen Befund im Kot daraus, dass nur bei stark gefülltem Magen Spuren von Gerbsäure un-

[1]) Zeitschr. f. anal. Chem. XI, 373. 1872.

verändert den ganzen Darmkanal passieren. Gleichzeitig bemerkt er, dass seine Versuchstiere bei grösseren Dosen von Gerbsäure oft 5—6 Stunden keinen Harn gelassen haben und giebt einen Versuch an, der die Abnahme der Harnmenge nach Gerbsäureeingabe beweisen soll.

Stokmann[1]) verwandte die beiden von Lewin erprobten Methoden zur Gewinnung der Gerbsäure. Er konstatierte den Übergang unveränderter Gerbsäure in den Harn bei Kaninchen, die dieselbe in beträchtlicher Menge per os erhielten. Hunde, die 1—3 g zweimal täglich in Solution oder als Boli bekamen, zeigten im Harn Spuren von Gerbsäure; erhielten sie dagegen Alkalitannat, so fanden sich angeblich grosse Mengen von Gerbsäure im Harn.

Die Fäces der Hunde zeigten einen verschiedenen Gehalt an Gerbsäure; niemals erreichte jedoch die Menge derselben den Betrag an Gallussäure. Über die Versuche an Menschen lässt sich keine Klarheit gewinnen, da neben der Notiz, dass im Versuchsharn des Menschen sich keine Eisenchloridreaktion fände, die Angabe steht, dass genau übereinstimmende Resultate mit den Versuchen an Hunden auftraten. Über die angewandte Methode zur Identifizierung der Gerbsäure fehlen in dem zitierten Auszug leider die Daten.

Moerner[2]) fällte den Versuchsharn mit neutralem Bleiacetat aus und suchte aus dem Bleisalz die Gerbsäure zu gewinnen. Er fand trotz sorgfältiger Untersuchung weder in Selbstversuchen noch bei Hunden im Harn jemals Gerbsäure. Die Fäces enthielten nicht einmal Gallussäure. Bei seinen Versuchen, in denen er 2—8 g Gerbsäure nahm, konnte er quantitativ 0 bis 1 % Gallussäure im Harn nachweisen. Hunde, die 5—10 g per os erhielten, schieden im Harn 0,5—1 % Gallussäure aus. Sehr interessant ist die Thatsache, dass Gerbsäure, deren erstes Umwandlungsprodukt doch die Gallussäure ist, bei Applikation per os bei weitem nicht die berechnete Menge Gallussäure im Harn lieferte, sondern nur den 20—30sten Teil. Welches die weiteren Oxydationsprodukte der Gerbsäure sind, ist noch völlig unbekannt.

---

[1]) The action and therapeutical value of vegetable astrigents. British Medical Journal 1886, II, 1077 (abstract of the Thesis, Edinburgh University, August 1886).

[2]) Zeitschrift für physiolog. Chemie, Bd. XVI (1892).

Sonach hätte es den Anschein, als ob für das Schicksal der Gerbsäure und deren Ausscheidung die Tierspezies von entscheidender Bedeutung sei, etwa so, dass beim Fleischfresser die Gerbsäure völlig zerstört, dagegen beim Pflanzenfresser merkwürdigerweise zum Teil unverändert durch den Harn ausgeschieden werde. Bei der Wichtigkeit der Frage war eine exakte Nachprüfung jedenfalls geboten.

Was die Eigenschaften und den chemischen Nachweis der Gerbsäure, des Tannigen und der Gallussäure anbetrifft, so sind die hauptsächlichsten folgende:

Die **Gerbsäure** (acidum tannicum, Tannin) ist Digallussäure und besitzt die Formel:

$$C_6H_2\begin{cases}(OH)_3\\CO\end{cases} = 2C_7H_6O_5 - H_2O = C_{14}H_{10}O_9$$
$$C_6H_2\begin{cases}O\\(OH)_2\\COOH\end{cases}$$

Sie ist ein weisses oder hellgelbes, leicht zerreibliches amorphes Pulver von adstringierendem, jedoch nicht bitterem Geschmack; löslich in Wasser, Glycerin, Alkohol, Essigäther, unlöslich in trocknem und alkoholfreiem Äther, Chloroform, Benzol und Petroleumäther. Die Reaktionen zum qualitativen Nachweis lassen sich scheiden in solche, die die Gerbsäure mit der Gallussäure und dem Tannigen gemeinsam hat, und in solche, von denen sie von den eben genannten Körpern unterschieden werden kann (Identitätsreaktionen).

Allen drei Substanzen ist gemein:

1. Die Eigenschaft mit Lösungen von Eisenoxydsalzen sich dunkelblau-schwarz zu färben (Herstellung von Tinten).

2. Die karmoisinrote Färbung bei Zusatz von Jodjodkaliumlösung und Ammoniak (Griessmayer[1]).

Allein die Gallussäure und die Gerbsäure geben mit Cyankaliumlösung eine Rotfärbung. Doch ist die Reaktion wenig empfindlich und für kleine Mengen nicht anwendbar. Mit Leim versetzt geben Gerbsäure und Tannigenlösungen einen flockigen Niederschlag, insbesondere mit Salmiakleimlösung, die sich als sehr empfindlich erwies. (1 g Gelatine auf 100 ccm kaltgesättigter Salmiaklösung.)

---

[1]) Zeitschr. für analyt. Chemie, Bd. XI, 1872, pag. 43.

Das **Tannigen** d. i. **Diacetyltannin**

$$C_{14}H_8\left\{\begin{matrix}CH_3CO\\CH_3CO\end{matrix}\right\}O_9$$

ist ein gelblich weisses amorphes Pulver, das nahezu geschmacklos und geruchlos, löslich in Alkohol, Essigäther und wässrigen Alkalien, in Wasser und Äther kaum löslich ist, unlöslich in Chloroform, Benzol, Petroleumäther. In Alkalien gelöst wird es durch Zusatz von Säuren wieder ausgefällt, im Überschuss von Essigsäure wieder gelöst. In dem neutral reagierenden Formamid *(H. $CONH_2$)* ist es leicht löslich.

Die **Gallussäure** ist im Gegensatz zu Gerbsäure und Tannigen crystallinisch, löslich in Wasser, Äther, Alkohol, Essigäther und Alkalien, in Chloroform und Benzol unlöslich. In Alkalien löst sie sich unter Bildung von Alkaligallaten.

Nach diesen angegebenen Reaktionen lassen sich theoretisch sehr wohl Tannin, Gallussäure und Tannigen von einander trennen, und es bedarf nur noch der praktischen Prüfung, in wie weit der Nachweis gelingt, wenn diese Substanzen in den Körperexkreten gelöst oder untermischt sind.

Zunächst untersuchte ich, ob nicht normale Fäces und der Harn des Menschen und der für unsere Versuche vorgesehenen Tiere Substanzen enthalten, die die eben genannten Farbenreaktionen liefern. Es ergab sich, dass der Kot und der Harn direkt untersucht, ebenso wie die Extraktionsrückstände derselben keine ähnlichen Reaktionen gaben. Zum andern wies ich nach, dass diese drei Körper in geringen Mengen dem Kot und dem Harn der Versuchsobjekte zugesetzt durch unsere Farbenreaktionen sowohl jedes für sich als auch alle drei nebeneinander nachweisbar sind.

Als ich nach Vorgang von Lewin Kot, dem ich Gerbsäure zugesetzt hatte, mit Essigäther in fünfstündiger Extraktion sowohl bei alkalischer als auch bei saurer Reaktion extrahiert hatte, konnte ich die zugesetzte Substanz nicht nachweisen, sodass ich von dieser Methode absah und der Angabe Moerners insofern folgte, als ich sauren Alkohol zur Extraktion der Fäces benutzte. Erst jetzt konnte ich die Gerbsäure in denselben Fäces finden.

Es wurden die gesammelten Fäces mit verdünnter Schwefelsäure schwach angesäuert, in eine Fliesspapierpatrone gefüllt und im Soxhlet'schen Extraktionsapparat mit Alkohol extrahiert.

Der Rückstand der auf dem Wasserbad verdunsteten Extraktionsflüssigkeit wurde in Alkalien (kohlensaurem Ammon) gelöst, filtriert und mit Essigsäure bis zur sauren Reaktion versetzt. Hierdurch wird Tannigen gefällt, das auf dem Filter nach vollständigem Auswaschen zurückbleibt. In dem Filtrat wird durch Zusatz einer klaren Leimlösung Gerbsäure ausgefällt, von dem man in gleicher Weise abfiltrieren kann. Enthält nach sorgfältigem Auswaschen das Filtrat noch Gallussäure, so kann sie durch Verdunsten in Nadeln erhalten werden. Ich führte noch zwei Versuche aus, um zu beweisen, dass durch die eben angegebene Methode nicht etwa Gerbsäure total oxydiert wird. In dem Rückstande von 200 ccm Menschenharn, dem 0,01 g Gerbsäure zugesetzt, und der in eben beschriebener Weise behandelt war, fanden sich ausgesprochene Mengen von Gerbsäure, die sich in einem dicken flockigen Niederschlag von Leimtannat zu erkennen gaben. Ein anderer Versuch, ebenfalls 0,01 g Gerbsäure zu 300 ccm Kaninchenharn zugesetzt, ergab gleichfalls deutlichen Leimniederschlag.

Der Harn der Versuchstiere wurde bei schwach sauerer Reaktion bis zur Syrupkonsistenz eingeengt und im Extraktionsapparat für Flüssigkeit (Schwarz) mit Essigäther extrahiert. Die Weiterbehandlung des Extraktes gestaltet sich in gleicher Weise wie die Bearbeitung des Kotes.

Die erforderliche Dauer der Extraktion stellte ich durch folgenden Versuch, in welchem dieselben Fäces fraktioniert extrahiert wurden, fest.

Normale angesäuerte Katzenfäces wurden mit 0,1 g Gerbsäure vermischt und mit Alkohol im Soxhlet extrahiert.

Menge der untersuchten Fäces	Menge der zugesetzten Substanz	Extraktionsdauer	Resultat Reaktion im Extrakt
45 g	0,01 g	$2^1/_2$ Stunden	positive Eisenchlorid- und Jodreaktion
dieselben Fäces		weiter 1 Stunde, im ganzen $3^1/_2$ Stunden	negative Eisenchlorid-, positive Jodreaktion
dieselben Fäces		weiter 1 Stunde, im ganzen $4^1/_2$ Stunden	schwache Jodreaktion

Somit ergiebt sich, dass eine Extraktion von fünf Stunden vollständig genügte, um alle nachweisbare Substanz zu erhalten.

Da Vorversuche ergeben haben, dass Tannigen in einer Lösung von kohlensaurem Natron zu Gallussäure, in einer Lösung von kohlensaurem Ammon zu Gerbsäure durch längeres Stehen oder Erwärmen umgewandelt wird, so ist darauf zu achten, dass Harn und Kot immer bei schwachsaurer Reaktion stehen bleiben, eingeengt und extrahiert werden.

Die Farbenreaktionen gestalten sich in folgender Weise: Man versetzt im Reagensglas die zu untersuchende Flüssigkeit mit Eisenchloridlösung, wodurch eine Dunkelfärbung oder ein Niederschlag entstehen, die nur dann als Tintenreaktion anzusprechen sind, wenn sie grünblau oder schwarz, nicht aber wenn sie braun sind, da normaler Kot von Katzen, Hunden und Menschen auf diese Weise behandelt, Braunfärbung geben kann. Ebenso kann man Kotteilchen oder Tropfen von Harn auf einem Thonteller oder auf Fliesspapier mit Eisenchloridlösung behandeln, wodurch man die charakteristische Verfärbung des Kotes oder dunkle Ringe im Harn erhält.

Die V. Griessmayer'sche[1]) Jodreaktion gelingt, wenn man einen Tropfen fraglicher Lösung mit 1 ccm einer ca. 1/100 Normal-Jodlösung versetzt und mit einigen Tropfen einer sehr verdünnten Lösung von Ammon überschichtet. Sehr oft ergiebt schon der Zusatz von Jodlösung Rotfärbung; immer aber bewirkt das Ammoniak prachtvollen karmoisinroten Ton. Die Empfindlichkeit beider Reaktionen wurde auf ca. 1 : 40000 der Eisenchloridreaktion, und auf ca. 1 : 150000 der Jodreaktion in wässeriger Gerbsäurelösung gefunden. Setzte ich zu 50 ccm Katzenharn 0,01 Gallussäure, so fiel in folgenden Verdünnungen die Eisenchlorid- und Jodreaktion noch positiv aus:

50 ccm angewandt	Verdünnung der angewandten Menge	Eisenchlorid-Reaktion	Jodreaktion
50 ccm Katzenharn mit 0,01 g Gallussäure versetzt	auf 100	positiv	positiv
	„ 150	schwach	„
	„ 200	negativ	„
	„ 250	—	„
	„ 300	negativ	schwach

Die Eisenchloridreaktion erwies sich also im Harn bis zu 0,007 %, die Jodreaktion im Harn bis zu 0,003 % als brauchbar.

[1]) l. c.

Um zu entscheiden, ob die Verdauungsfermente und Fäulnis, wie sie in den unteren Darmabschnitten herrscht, einen Einfluss auf die Gerbsäure und das Tannigen ausüben, untersuchte ich die Einwirkung des Pepsins und des Pankreatins sowie die Fäulnis auf genannte Körper:

Es wurde einmal eine ganz verdünnte Gerbsäurelösung im Reagensglas der Pepsinverdauung (P. purissimum concentratum, Grübler) bei Gegenwart von Salzsäure im Brutschrank unterworfen. Ein anderes Mal wurde eine gleiche verdünnte Gerbsäurelösung mit Pankreatin (Grübler) ebenfalls bei 40 ° C. versetzt. In beiden Fällen fanden sich bei der Untersuchung nach fünf Stunden nur ganz geringe Spuren von Gallussäure.

In analoger Weise fügte ich zu einer wässerigen Suspension von Tannigen einmal Pepsin mit Salzsäure, das andere Mal Pankreatin. Nach fünf Stunden im Brutschrank fiel im Filtrat die Eisenchloridreaktion schwach aus; eine Leimfällung war nicht vorhanden. Erst nach 24stündiger Einwirkung des Pankreatins auf das Tannigen konnten kleine Mengen von Gerbsäure und Gallussäure nachgewiesen werden, während durch Pepsin-Salzsäure nur kleine Quantitäten von Gallussäure gebildet waren. Das Eintreten der Fäulnis wurde bei allen Versuchen durch Zusatz von Thymol verhindert. Versetzte ich faulendes Pankreas mit Gerbsäure oder Tannigen, so konnte ich im Filtrat sowie im Filterrückstand keinen der beiden Körper, sondern nur Gallussäure nachweisen.

I.

Tannin-Versuche.

Um an einem möglichst reichhaltigen Material zu arbeiten, verwandte ich von Tieren Hunde und Katzen (Fleischfresser), Kaninchen (Pflanzenfresser) und Tauben.

Die Versuchstiere sassen in einem Käfig, wie sie für Stoffwechselversuche gebraucht werden, der Harn floss in ein untergestelltes Glas, der Kot wurde aus dem Käfig sorgfältigst gesammelt. Die Nahrung bestand bei Katzen aus Fleisch, um den breiigen Kot, wie er nach Milchfütterung auftritt, zu vermeiden. Die Kaninchen wurden mit Möhren, später dagegen, wie in den einzelnen Fällen angegeben, mit Hafer gefüttert.

Verwendet wurde ein Präparat, welches frei von Gallussäure war, was ich durch folgende Versuche erhärten konnte. Die wässerige Gerbsäurelösung wurde solange mit Leimlösung versetzt, bis kein Niederschlag mehr entstand: von dem erhaltenen Leimtannat wurde abfiltriert und das Filtrat noch einmal mit Leimlösung geprüft. Nach längerem Auswaschen fand sich im Filtrat nicht einmal mehr Jodreaktion, die doch die minimalsten Spuren Gallussäure angezeigt haben würde.

In einem anderen Versuche schüttelte ich Gerbsäurelösung mit wasserfreiem Äther, der keine Gerbsäure aufnimmt, aus. In dem Ätherrückstand fiel jede Probe auf Gallussäure negativ aus.

Die Applikation erfolgte per os, entweder in einer wässerigen Lösung durch die Schlundsonde oder in Substanz mittelst Gelatinekapseln, in einigen Versuchen auch subkutan, hier um Ätzungen zu vermeiden in alkalischer oder neutraler Formamidlösung, und endlich intravenös, ebenfalls in alkalischer Lösung, um die Fällung des im Blut zirkulierenden Eiweisses zu verhindern. Die Ent-

nahme des Harns und die weitere Applikation der Gerbsäure erfolgte immer zu derselben Tageszeit. Der Harn der Kaninchen wurde durch Abdrücken erhalten.

Gerbsäure-Versuche an Fleischfressern.

A) An Katzen. No. I und II.

Versuchstag	Menge und Anwendungsart der einverleibten Gerbsäure	Harnmenge in ccm	Spez. Gewicht	Reaktion	Befund im im Harn	Befund im Kot
I) 16. VII.	**0,5 g** in wässeriger Lösung per os	105	über 1040	alkal.	Leim und Eisenchloridreaktion negativ, Jodreaktion positiv	keine Gerbsäure, Eisenchlorid- und Jodreaktion zeigen Gallussäure an
17. VII.	**0,5**	80	über 1040	„		
18. VII.	**0,5**	120	1028	„		
19. VII.	**0,5**	250	1016	„		
II) 7. VIII.	**0,75 g** in alkalischer Lösung in zwei Dosen **subkutan**	90	über 1040	„	Leimfällung negativ, Eisenchlorid und Jodreaktion deutlich, also Gallussäure	keine Gerbsäure, keine Gallussäure
8. VIII.	—	70	über 1040	„		

B) An Hunden. No. III und IV.

III) 28. VII. Hund $8^1/_2$ kg	**1,0 g** in wässeriger Lösung per os	285	1018	alkal.	Leimfällung negativ Reaktionen für Gallussäure positiv	Ausfall aller Reaktionen negativ
29. VII.	**1,0**	320	1024	„		
30. VII.	**1,0**	640	1019	„		
IV) Hund	analoges Resultat					

Aus diesen Versuchen ergiebt sich, dass weder bei der Katze noch beim Hund nach den angegebenen Mengen Gerbsäure unverändert in den Harn übergeht, dass dagegen immer Gallussäure und zwar im Versuch II—IV in deutlich nachweisbarer Menge zu finden ist.

Im Kot konnte nur einmal bei interner Anwendung bei der Katze Gallussäure konstatiert werden.

Gerbsäure-Versuch an einer Taube.

(No. V.)

Versuchstag	Menge und Anwendungsart der einverleibten Gerbsäure	Befund
V) 18. VIII.	0,25 in Gelatinekapsel	Leimfällung negativ, Reaktionen für Gallussäure positiv
19. VIII.	0,25	
20. VIII.	0,25	

Da dieser Versuch in Übereinstimmung mit all den übrigen wiederum nur das Umwandlungsprodukt der Gerbsäure in den Exkrementen ergeben hat, stand ich von weiteren Versuchen an der Taube ab.

Gerbsäure-Versuche an Kaninchen.

Da es mir bei meinen ersten zwei Versuchen, in denen die Kaninchen bei gewöhnlicher Rübenfütterung Gerbsäure per os erhielten, nicht, wie Lewin und Stokmann, gelang Gerbsäure im Harn nachzuweisen, wurden die Versuchsbedingungen, wie folgt variiert.

Einmal wurden die Tiere drei Tage auf Karenz gesetzt, am vierten Tag wurde der Versuch begonnen, am fünften Tage erhielten sie Futter. Dann wurden nur Kaninchen mit saurem Harn zu den Versuchen verwendet und endlich wurden verschiedene Abänderungen der Methode getroffen. Es folgen zuerst die Versuche an Tieren, die drei Tage gehungert hatten.

No. VI und VII.

Versuchstag	Menge und Anwendungsart der einverleibten Gerbsäure	Harnmenge in ccm	Spezif. Gewicht	Reaktion	Befund im Harn	Befund im Kot
VI) 4. VIII.	1,0 g per os	40	—	alkal.	keine Leimfällung, positive Eisenchlorid- und Jodreaktion	keine Leimfällung, positive Eisenchlorid- und Jodreaktion
5. VIII.	1,0	155	1021	„		
6. VIII.	1,0	160	1012	„		
VII) 7. VIII.	0,75 in alkalischer Lösung subkutan	65	1024	„	keine Leimfällung, positive Eisenchlorid- und Jodreaktion	keine Leimfällung, negative Eisenchlorid- und Jodreaktion

In diesem letzten Versuche VII wurde der Harn nach der Loewe'schen Methode, wie eingangs beschrieben, mit Kochsalz ausgesalzen. Dabei lagerte sich auf dem Kochsalz eine Schicht braungefärbter Masse ab, die keineswegs aus Gerbsäure bestand, sondern nach dem Ausfall der Reaktionen nur als eine gallussäurehaltige Masse angesprochen werden konnte. Im Kot vermochte ich nur in dem Versuche Gallussäure nachzuweisen, wo dreimal 1 g Gerbsäure per os verabreicht war. Da es also nicht an meiner Methode liegen konnte, dass ich nicht mit Lewin übereinstimmende Resultate erhielt; denn es wurde ja auch seine Methode des Aussalzens benutzt, so wandte ich zu den folgenden Versuchen nach dem Lewin'schen Vorgang nur Kaninchen an, die nach Haferfütterung sauren Harn gaben. In den drei folgenden Versuchen wurde bei No. VIII meine von Anfang an benutzte Methode geübt, in No. IX der Harn mit Zinkoxyd zur Trockene eingedampft, etwa entstandenes gerbsaures oder gallussaures Zink in essigsauerer Lösung zunächst mit Alkohol gewaschen, durch Einleiten von Schwefelwasserstoff bis zur Sättigung der Lösung zerlegt und von dem entstandenen weissen Schwefelzink abfiltriert. In dem Filtrat musste dann Gerbsäure und Gallussäure in Lösung sein, die durch die üblichen Methoden getrennt werden konnten.

Dass einerseits aus einer Lösung sowohl die Gerbsäure als auch die Gallussäure quantitativ durch Zinkoxyd beim Eintrockenen als unlösliches Salz abgeschieden wird, dass andererseits die Zerlegung der so entstandenen Zinksalze durch Einleiten von Schwefelwasserstoff eine totale ist, konnte ich mich durch folgende Versuche überzeugen. Wurde die mit Zinkoxyd bis zur Trockene eingedampfte, einmal Gerbsäure das andere Mal Gallussäure enthaltende Flüssigkeit in essigsäurehaltigem Wasser aufgenommen und filtriert, so war das Filtrat frei von der zugesetzten Substanz.

Wurde dagegen der Filterrückstand in essigsauere Lösung gebracht und durch Einleiten von Schwefelwasserstoff zerlegt und von dem entstandenen Zinksulfid abfiltriert, so konnte im Filtrat Gerbsäure nachgewiesen, auf dem Filterrückstand dagegen keine Farbenreaktion mit Erfolg angestellt werden.

In No. X floss der Harn des Versuchstieres in eine konzentrierte Kochsalzlösung und wurde nach der Löwe'schen Methode ausgesalzen.

Ich lasse also die Versuche an Kaninchen mit saurem Harn und mit verschiedener oben beschriebener Verarbeitung des Harns folgen.

Gerbsäure-Versuche am Kaninchen.

No. VIII, IX und X.

Versuchstag	Menge und Anwendungsart der einverleibten Gerbsäure	Harnmenge in ccm	Spezif. Gewicht	Reaktion	Befund im Harn	Befund im Kot
VIII) 10. VIII.	1,0 g in alkalischer Lösung subkutan	35	1040	sauer	keine Leimfällung positive Jod- und Eisenchloridreaktion	negativer Befund
11. VIII.	—	25	1038	„		
IX) 11. VIII.	1,2 g in alkalischer Lösung subkutan	20	1037	sauer	keine Leimfällung, positive Jod- u. Eisenchloridreaktion	negativer Befund
X) 12. VIII.	1,2 in wässeriger Lösung per os	—	—	„	keine Leimfällung positive Jod- und Eisenchloridreaktion	keine Leimfällung positive Jod- und Eisenchloridreaktion
13. VIII.	1,2	—	—	„		
14. VIII.	1,2	—	—	„		

Es ergiebt sich also, dass in allen diesen angeführten Versuchen niemals Gerbsäure im Harn nachgewiesen werden konnte, dass aber das Umwandlungsprodukt Gallussäure jederzeit vorhanden war. Aus dem schwankenden Befunde des Gallussäuregehaltes der Fäces lässt sich bestimmtes nicht schliessen.

Als letzter Versuch im Anschluss an die Lewin'schen Experimente wurde einem Kaninchen in die freigelegte linke Vena jugularis externa neutralisierte Gerbsäure injiziert. Die Injektion erfolgte in einem Zeitraum von 17 Minuten, wobei die Flüssigkeit immer nur tropfenweise einfloss. Nur einmal stellte sich eine nur mehrere Sekunden dauernde krampfhafte Bewegung des Kaninchens ein. Der sauer reagierende Harn des Tieres, dessen Blase vor dem Versuch entleert war, wurde nach der Loewe'schen Methode ausgesalzen.

Versuch No. XI.

Versuchstag	Menge und Anwendungsart der angewandten Gerbsäure intravenös	Befund im Harn	Befund im Kot
XI) 21. VIII. 3h. 27—3h. 44	**0,06 g** mit Borax neutralisiert und auf ca. 3 ccm mit Wasser aufgefüllt	ausgedrückter Harn zeigt:	
5h. 00		Leimfällung negativ, Jod- und Eisenchlorid-reaktion intensiv	Leimfällung negativ, Jod- und Eisenchlorid-reaktion sehr deutlich
22. VIII.		derselbe Befund	

25. VIII. Das Tier verhält sich seit dem Versuch vollständig normal und zeigt keinerlei pathologische Erscheinungen.

Die angegebenen Versuchsprotokolle stehen freilich in direktem Widerspruch zu den Angaben Lewins und Stokmanns. Bevor ich auf diesen Punkt näher eingehe, möchte ich noch auf die späteren Ergebnisse an Kaninchen (Versuch XII, XIII) verweisen, in denen der Harn nach Gerbsäureeingabe niemals Gerbsäure enthielt, und einige von Herrn Professor Hans Meyer mir zur Verfügung gestellten Versuchsergebnisse heranziehen, die den meinigen analog sind und am Kaninchen mit saurem Harn (Haferfütterung) angestellt worden waren.

Ein Kaninchen erhielt 1 g Gerbsäure in ca. 60 ccm Wasser mittelst Schlundsonde in den Magen. Die Beobachtungszeit erstreckte sich auf 36 Stunden. Der Harn, der schon direkt mit Eisenchloridlösung versetzt, eine dunkelblaugrüne Färbung gab und beim Erwärmen ammoniakalische Silberlösung reduzierte, wurde mit Bleizucker gefällt, der erhaltene Bleiniederschlag mit Schwefelwasserstoff zerlegt und vom entstandenen Schwefelblei abfiltriert. Das Filtrat zeigte ausgesprochene Eisenchloridreaktion, fällte aber nicht Leimlösung.

Einem anderen Kaninchen wurden 2,0 g Gerbsäure, mit kohlensaurem Natron neutralisiert und in ca. 40 ccm Wasser gelöst, in den Magen injiziert. Der während zweier Tage aufgefangene, dick gelatinöse Harn gab mit Eisenchloridlösung starke Eisenchloridreaktion und wurde mit $^2/_3$ seines Volumens Essigäther geschüttelt und zentrifugiert. Der Essigätherrückstand gab mit Leimlösung zwar eine kaum merkliche Trübung, nicht aber mit Morphiumsolution.

Herr Professor Meyer hatte hierbei — wie ich ebenfalls meistenteils fand — einmal beobachtet, dass die Kaninchen während längerer Zeit spontan keinen Harn liessen, so dass er durch Abdrücken erhalten werden musste, andererseits hatte er einen nach dem Erkalten gelatinösen Harn konstatiert.

Da uns leider die ausführliche Arbeit von Stokmann (Thesis 1886) nicht zur Verfügung stand und aus dem Auszug nicht viel über die Versuchsbedingungen und Einzelheiten in der Anstellung der Reaktionen zu ersehen ist, beschränke ich mich auf einen Vergleich meiner Resultate mit den Ergebnissen Lewins. Soweit man aus seinen kurzen Protokollen entnehmen kann, glaube ich alle von ihm gestellten Forderungen bei meinen Experimenten erfüllt zu haben und trotz mannigfaltiger Bemühungen ist es mir nicht gelungen zu demselben Resultate zu gelangen wie er. Von wie weittragender Bedeutung diese Lewin'sche Angabe ist, kann man daraus ersehen, dass durch sie die Fernwirkung der Gerbsäure, an die der Praktiker schon vorher geglaubt hat, als eine durch das Experiment an Kaninchen bewiesene Thatsache gilt.

Leider findet sich in seiner Abhandlung keine Angabe darüber, welche Eiweisslösung er benutzte. Wir verwandten Eiereiweiss, aus dem wir die Globuline durch Eintragen von Essigsäure ausfällten. Erst diese Lösung gab mit Wasser oder verdünnter Säure keinen Niederschlag mehr. Würde man Eiereiweisslösung direkt benutzen, so würde man durch Zusatz der auf Gerbsäure zu prüfenden sauren Lösung natürlich auch ohne Anwesenheit von Gerbsäure einen flockigen Niederschlag erhalten.

Noch einen weiteren Punkt in der Tanninwirkung glaubt Lewin festgestellt zu haben, die Verminderung der Harnsekretion nach Tannineingabe. Er beruft sich dabei auf Mitscherlich, der eine „anfängliche Verringerung der Harnmenge nach Tannineinführung“ beobachtet hätte. Mitscherlich dagegen spricht nur von einer Zurückhaltung des Harns auf längere Zeit (pag. 140). Lewin führt selbst ein Versuchsprotokoll an, dem leider die Angaben fehlen, ob der Versuch bei gleichmässiger Fütterung angestellt, und ob zu derselben Tageszeit Harn durch Abdrücken zu erhalten versucht wurde, gleichgiltig ob schon Harn entleert war oder nicht.

In den vier Vorversuchstagen liess das Kaninchen	280	ccm Harn
In den Tagen nach der Tannin-Eingabe (2 g Tannin in 20 g Wasser)	0	ccm Harn
	20	„ „
	86	„ „
	120	„ „
	226	ccm Harn
In den vier Nachversuchstagen . .	402	ccm Harn

Auch diesem Lewin'schen Versuch am Kaninchen muss ich wiederum einige Versuchsreihen entgegenstellen, in denen eine Harnverminderung nach Tannineingabe nicht eingetreten ist. Ich benutzte dazu eine Katze und zwei Kaninchen. Erstere erhielt als einzige Nahrung jeden Tag zur selben Zeit 140 g rohes, fettfreies Rindfleisch, die Kaninchen dagegen 200 g frische Möhren. Die Beobachtungsdauer erstreckte sich auf mehrere Vorversuchs-, Versuchs- und Nachversuchstage. Nachdem die Blase des Kaninchens jedesmal zur selben Tageszeit abgedrückt war, wurde der Harn gemessen. Um dem Einwande vorzubeugen, es hätte die geringe Menge des Lösungsmittels des Tannin (5 % Boraxlösung oder Wasser) eine Harnverringerung verdeckt, erhielt die Katze auch in den vier Nachversuchstagen täglich 2 ccm 5% Boraxlösung (= 0,1 g Borax) + 2 ccm Wasser per os, die in den Versuchstagen als Neutralisations- und Lösungsmittel für das Tannin gedient hatten. Ebenso injizierte ich dem einen Kaninchen in den drei Nachversuchstagen je 5 ccm aq. in den Magen, also dieselbe Menge Wasser wie in den Versuchstagen.

Der Harn der einzelnen Versuchstage wurde bei jedem der drei Tiere unter Beobachtung aller Kautelen auf das sorgfältigste nach verschiedenen Methoden untersucht. Niemals enthielt er Gerbsäure, wohl aber mehr oder weniger Gallussäure.

Der Harn des Kaninchens No. XIII, der in den Versuchstagen sehr stark eiweisshaltig war, wurde nach der später beschriebenen Methode (pag. 30) auf das Vorhandensein von Eiweisstannaten untersucht in der Annahme, dass Gerbsäure vielleicht bei ihrer Ausscheidung durch Bindung an das vorhandene Eiweiss sich der Auffindung hätte entziehen können. Das Resultat war jedoch negativ.

Versuche zur Feststellung der Beziehungen zwischen Gerbsäureeingabe und Harnsekretion.

A) Katze. No. XII, XIII und XIV.

Versuchstag	Menge u. Anwendungsart des einverleibten Tannins	Harnmenge in ccm	Spezifisches Gewicht	Gesamtmenge des Harns in den einzelnen Perioden	Durchschnittsmenge pro Tag
XII) 21. VIII.	—	—	—		
22. VIII.	—	105	über 1040	4 Vorversuchstage 350 ccm	80 ccm
23. VIII.	—	75	„ 1040		
24. VIII.	—	75	„ 1040		
25. VIII.	**0,5** Tannin in 5 ccm 5 % Borax	65	—		
XII) 26. VIII.	**0,5** in 2 ccm 5% Bor.+2aq.	67	1041	4 Versuchstage 358 ccm	90 ccm
27. VIII.	**0,5** in 2 ccm 5% Bor.+2aq.	92	über 1040		
28. VIII.	**0,5** in 4 ccm ebenso	101	„ 1040		
29. VIII.	2 ccm 5% Borax + 2 aq.	98	„ 1040		
30. VIII.	2 ccm 5% Borax + 2 aq.	101	„ 1040	4 Nachversuchstage 331 ccm	83 ccm
31. VIII.	ebenso	75	„ 1040		
1. IX.	ebenso	100	„ 1040		
2. IX.	—	57	„ 1040		

B) Kaninchen. No. XIII und XIV.

grosses Kaninchen					
XIII) 21. VIII.	—	—	—		
22. VIII.	—	245	1010	4 Vorversuchstage 800 ccm	200 ccm
23. VIII.	—	210	1007		
24. VIII.	—	200	1009		
25. VIII.	**1 g** Tannin in 5 aq.	145	1007		
26. VIII.	**1 g** Tannin in 5 aq.	190	1009	2 Versuchstage 405 ccm	202 ccm
27. VIII.	—	250	1010		
28. VIII.	-	-	—		

Der Versuch musste leider wegen eines wahrscheinlich durch das Abdrücken entstandenen Blasenvorfalls unterbrochen werden. Ich ersetzte ihn durch einen zweiten Versuch an einem Kaninchen, dessen Resultat ich anschliesse.

Versuchstag	Menge u. Anwendungsart des einverleibten Tannins	Harnmenge in ccm	Spezifisches Gewicht	Gesamtmenge des Harns in den einzelnen Perioden	Durchschnittsmenge pro Tag
kleines Kaninchen					
XIV) 28. VIII.	—	—	—	3 Vorversuchstage 670 ccm	223 ccm
29. VIII.	—	305	1011		
30. VIII.	—	190	1010		
31. VIII.	1,0 g Tannin in 5 ccm aq.	175	1009		
1. IX.	1,0 g Tannin in 5 ccm aq.	246	1010	3 Versuchstage 616 ccm	205 ccm
2. IX.	1,0 g Tannin in 5 ccm aq.	190	1010		
3. IX.	5 ccm aq.	180	1009		
XIV) 4. IX.	5 ccm aq.	180	1010	3 Nachversuchstage 527 ccm	176 cccm
5. IX.	5 ccm aq.	197	1010		
6. IX.	—	150	1011		

Beim Überblicken dieser Protokolle sieht man in erster Linie niemals ein Aussetzen der Harnsekretion auf einen ganzen Tag. Das Fehlen des Harns für einen Tag, wie es Lewin angiebt, dürfte sich wohl auf das Ausbleiben der Harnentleerung zurückführen lassen. Niemals in unsern zahlreichen Versuchen haben wir solch ein Stocken der Harnsekretion, wenn wir das Tier abdrückten, beobachtet. Durch Abdrücken konnte bei allen Kaninchen, die keinen Urin entleert hatten, Harn erhalten werden. Im Gegenteil, in unseren Versuchen blieb die Menge des Harns nach der ersten Tannineingabe dieselbe wie am Vortage oder sie überstieg sie sogar beträchtlich. Solange nicht Versuche bei Stoffwechselgleichgewicht angestellt werden, lassen sich absolute Zahlen nicht gewinnen; eine Harnverminderung nach Tannineingabe glauben wir aber bei Katzen und Kaninchen leugnen zu müssen. Bei so schwankendem Wassergehalt der Nahrung (Möhren) und bei so ausserordentlich wechselnden Mengen der Harnportionen der einzelnen Tage dürfte die Harnverminderung von 670 auf 616 ccm in den drei Fütterungstagen bei Kaninchen No. XIV belanglos sein.

Überblicken wir alle angeführten Versuche, so ergiebt sich, dass die Gerbsäure, gleichgültig auf welchem Wege sie dem Körper einverleibt wird, im Organismus nicht als solche besteht. Auf ihrer Bahn vom Magen-Darmkanal oder vom Unterhautzellgewebe aus durch das Blut, oder direkt vom Blut aus bis zu ihrem Ausscheidungsort, den Nieren, und endlich auch in

dem Harn mit sauerer oder alkalischer Reaktion unterliegt die Gerbsäure so mannigfaltigen chemischen Einwirkungen, dass sie wohl als solche ihnen nicht stand halten kann. Als Digallussäure, die durch Vereinigung zweier Moleküle Gallussäure unter Austritt von Wasser entsteht, dürfte sie in ihre Komponenten zerfallen, die ihrerseits vielleicht noch weiter umgewandelt werden (cf. Moerner[1]), worüber aber keine ausreichenden Untersuchungen vorliegen.

[1]) l. c.

II.

Tannigen-Versuche.

Die experimentellen Untersuchungen über die Ausscheidung des Tannigen beschränken sich auf die Angaben, die in der Arbeit von Herrn Professor H. Meyer[1]) und in „den klinischen Bemerkungen“ zu diesem Aufsatz von Herrn Professor Müller[2]) verzeichnet sind.

Professor Meyer experimentierte an Kaninchen und Katzen und fand, dass bei Katzen selbst nach relativ geringen Dosen ein Teil des einverleibten Tannigen unverändert den Darm passiert. Im Harn seiner Versuchstiere konnte er niemals Tannigen oder Gerbsäure auffinden, wohl aber nach etwas grösseren Dosen die Eisenchloridreaktion mit Erfolg anstellen.

Professor Müller vermochte bei einem Patienten mit rezidivierender Dysenterie, der täglich 3 g Tannigen bis zum Verschwinden der blutig-schleimigen Stühle erhielt, weder Tannigen noch einen seiner Abkömmlinge in den Fäces nachzuweisen.

Es lag mir daran wiederum an einem reichhaltigen Versuchsmaterial unter mannigfaltiger Variation der Versuchsbedingungen einigen Aufschluss über die Schicksale dieses Arzneikörpers zu gewinnen.

Bei der Ausführung meiner Versuche verfuhr ich in analoger Weise wie im ersten Teil meiner Arbeit. Wegen der Unschädlichkeit des Mittels war es mir möglich, auch bei Menschen

---

[1]) Deutch. Med. W. 1894, No. 31.

[2]) Müller: Klinische Bemerkungen zu vorstehendem Aufsatz. Ebendas.

eine Reihe von Versuchen anzustellen. Die Applikation des Tannigen erfolgte in Substanz, in wässeriger Suspension oder in alkalischer Lösung. Die Methode der Gewinnung des Tannigen und seiner Umwandlungsprodukte war jederzeit die von mir eingangs beschriebene. Nur wurde oft vor der Extraktion der Kot oder der Harn mit warmen Alkohol verrieben und digeriert. Erhielt ich bei diesem Vorgehen schon die gesuchten Produkte, so begnügte ich mich hiermit.

Es folgen jetzt einige Versuchsprotokolle, die aus einer grösseren Zahl von Experimenten ausgewählt worden sind. Da nach den erwähnten Angaben die Darreichung des Tannigen bei Katzen besondere Aufschlüsse über seine Schicksale zu geben schien, stellte ich Versuche zunächst an Katzen, weiter aber auch an Hunden, Tauben, Kaninchen, insbesondere auch an Menschen in grösserer Anzahl an.

Zum besseren Verständnis der Kolonne „Befund im Kot" sei bemerkt, dass aus dem Rückstand des Kot-Extraktes zuerst Tannigen dargestellt und durch Nachweis der charakteristischen Reaktionen erwiesen wurde. Auf die vom Tannigen abfiltrierte Flüssigkeit beziehen sich dann die Angaben über Leimfällung und Farbenreaktionen. In dem Versuch No. XV trocknete ich das Tannigen mitsamt dem Filter bei 108 ° C. bis zum konstanten Gewicht, nahm das Tannigen in Ammoniak auf und wog das getrocknete Filter zurück: Bei diesem Versuch fand ich 0,1 g von der im ganzen angewandten Menge von 1,5 g im Kot wieder.

Tannigen-Versuche am Fleischfresser.

A) An Katzen. No. XV—XVIII.

Versuchstag	Menge und Anwendungsart des einverleibten Tannigen	Harnmenge in ccm	Spezif. Gewicht	Reaktion	Befund im Harn	Befund im Kot
XV) 22. VII.	0,5 g in Gelatinekapseln	200	1018	alkal.	Leimfällung, sowie Jod- und Eisenchloridreaktion negativ	Tannigen (0,1 g); Leimfällung positiv, ebenso Jod- und Eisenchloridreaktion
23. VII.	0,5	75	über 1040	„		
24. VII.	0,5	180	1019	„		
25. VII.	—	210	1015	„		

Versuchstag	Menge und Anwendungsart des einverleibten Tannigen	Harnmenge in ccm	Spezif. Gewicht	Reaktion	Befund im Harn	Befund im Kot
XVI) 16. VII.	1,0 g in Gelatinekapseln	95	über 1040	alkal.	Leimfällung, sowie Jod- und Eisenchloridreaktion negativ	Tannigen; Leimfällung positiv, ebenso Jod- und Eisenchloridreaktion
17. VII.	1,0	70	über 1040	„		
18. VII.	1,0	230	1023	„		
	—	240	1017	„		
XVII) 27. VII.	1,5 in wässeriger Suspension	135	1033	„	Leimfällung negativ, Jod- und Eisenchloridreaktion positiv	Tannigen; Leimfällung, sowie Jod- und Eisenchloridreaktion negativ
28. VII.	1,5	235	1013	„		
29. VII.	1,5	100	1030	„		
XVIII) 10. VIII.	0,75 mit Borax neutralisiert subkutan	75	1040	„	Leimfällung negativ, Jod- und Eisenchloridreaktion positiv	Leimfällung sowie Jod- und Eisenchloridreaktion negativ

B) **An Hunden.** No. XIX—XXI.

XIX) 13. VII.	1,0 in Gelatinekapseln	—	—	alkal.	Leimfällung negativ, Jod- und Eisenchloridreaktion negativ	Leimfällung negativ, Jod- und Eisenchloridreaktion positiv
24. VII.	1,0	—	—	„		
25. VII.	1,0	140	über 1040	„		
		90	1025	„		
XX) 7. VIII.	1,0 in wässeriger Suspension	255	1040	„	Leimfällung negativ, Jod- und Eisenchloridreaktion positiv	Leimfällung negativ, Jod- und Eisenchloridreaktion positiv
8. VIII.	1,0	510	1021	„		
9. VIII.	1,0	235	1036	„		
XXI) 12. VIII.	3,0 in wässeriger Suspension	165	1025	„	Leimfällung negativ, Jod- und Eisenchloridreaktion positiv	Tannigen; Leimfällung positiv, Jod- und Eisenchloridreaktion positiv
13. VIII.	3,0	300	1023	„		
14. VIII.	3,0	105	1031	„		

Fassen wir die Versuche an Katzen zusammen, so ergiebt sich ein übereinstimmendes Resultat derselben untereinander und mit denen des Herrn Professor Meyer. Im Harn fand sich nach

Eingabe per os weder Tannigen noch eins seiner Spaltungsprodukte, nach subkutaner Injektion allein liess sich Gallussäure nachweisen. Dagegen wurden mit Ausnahme des Versuches mit hypodermatischer Applikation bedeutende Mengen des angewandten Tannigen neben seinen Umwandlungsprodukten im Kot gefunden. Anders verhielt sich der Hund. Nur bei Eingabe von grossen Mengen (3,0 pro die) zeigte sich Gallussäure im Harn und unverändertes Tannigen im Kot neben Gerbsäure und Gallussäure, welch letztere in allen Versuchen in den Fäces ausgeschieden wurde.

Ferner untersuchte ich die Ausscheidungsweise bei zwei Tauben, die das Mittel in Gelatinekapseln erhielten. Wie aus den Protokollen ersichtlich ist, wurde auch bei ihnen kein Tannigen, sondern nur Gallussäure vorgefunden.

Tannigen-Versuche an Tauben.

No. XXII und XXIII.

Versuchstag		Menge und Anwendungsart des einverleibten Tannigen	Befund
XXII)	21. VII.	0,25 in Gelatinekapseln	Opaleszenz bei Leimzusatz, Jod- und Eisenchloridreaktion positiv
	22. VII.	0,25	
	23. VII.	0,25	
XXIII)	14. VIII.	0,25 in Gelatinekapseln	Leimfällung negativ, Jod- und Eisenchloridreaktion positiv
	15. VIII.	0,25	
	16 VIII.	0,25	

Die folgenden Versuche am Kaninchen wurden bei saurer und bei alkalischer Reaktion des Harns angestellt. Zu dem Versuch XXIV benutzte ich ein Tier, das bei täglich gleicher Nahrung auf die Beziehung zwischen Tannigeneingabe und Harnsekretion geprüft wurde. cf. Versuch XXXI.

Im Versuch XXV wurde der Harn des Versuchskaninchens in analoger Weise wie bei der Darreichung von Gerbsäure mit Kochsalz ausgesalzen und, wie bekannt, weiter behandelt. Im Versuch XXVI dagegen dampfte ich den Harn mit Zinkoxyd bis zur Trockene ein. Die Trennung der gesuchten Stoffe von Zink erfolgte wie früher beschrieben.

Tannigen-Versuche an Kaninchen.

No. XXIV—XXVI.

Versuchstag	Menge und Anwendungsart des einverleibten Tannigen	Harnmenge in ccm	Spezif. Gewicht	Reaktion	Befund im Harn	Befund im Kot
XXIV) 5.VIII.	1,0 in wässeriger Suspension	320	1010	alkal.	Leimfällung negativ, Jodreaktion positiv, Eisenchloridreaktion schwach	Leimfällung negativ, Jod- und Eisenchloridreaktion positiv
6.VIII.	1,0	270	1007	„		
7.VIII.	1,0	235	1009	„		
8.VIII.	1,0	300	1010	„		
9.VIII.	1,0	345	1005	„		
XXV) 13.VIII.	1,75 in wässeriger Suspension	in Kochsalz aufgefangen	—	sauer	Leimfällung negativ, Jodreaktion positiv, Eisenchloridreaktion schwach	Leimfällung negativ, Jod- und Eisenchloridreaktion positiv
14.VIII.	1,75	—	—	—		
15.VIII.	1,75	—	—	—		
XXVI) 8.VIII.	0,75 subkutan	95	1018	sauer	Leimfällung negativ, Jod- und Eisenchloridreaktion positiv	Leimfällung, ebenso Jod- und Eisenchloridreaktion negativ
	—	40	1027	„		
	—	35	1035	—		

Das Resultat dieser Versuche war ein durchaus einheitliches. Das innerlich gegebene Tannigen fand sich im Kot nur noch als Gallussäure; in den Harn waren nur kleinste Mengen von Gallussäure übergegangen. Gab ich das Mittel subkutan, so konnte ich einzig und allein im Harn Gallussäure konstatieren.

Die Versuche des Herrn Professor Meyer, die ich hier kurz referiere, führten zu demselben Ziel. Bei einem Kaninchen mit sauerem Harn, dem 2 g Tannigen, in Wasser suspendiert, in den Magen injiziert wurden, ergab nur die Eisenchloridreaktion ein positives Resultat. Bei zwei weiteren Kaninchen, deren Harn alkalisch reagierte, gelang es nach Eingabe von 1 g in derselben Darreichung weder Tannigen noch Gerbsäure, wohl aber Gallussäure im Harn nachzuweisen.

Tannigen-Versuche an Menschen.

Meine Versuche an Menschen führten zu folgenden unerwarteten Resultaten:

Versuch 1: Ein kräftiger Arbeiter nahm **6 g** Tannigen in wässeriger Suspension auf einmal, übrigens ohne irgend welche Störungen.

In Versuch 2 nahm ein Kollege **3,5 g** in drei Gaben.

In Versuch 3 standen mir Fäces und Harn einer Patientin, die längere Zeit hindurch täglich **6 g** in Wasser suspendiert erhalten hatte, zur Verfügung. Nähere Angaben über die Zeit der Entleerung des Stuhls fehlten.

In Versuch 4 hatte der Diener K. 4 g + 1 g = **5 g** Tannigen in Wasser aufgeschwämmt genommen ebenfalls ohne Unbehagen und Störungen. Die Farbe des Kots war bei diesen Versuchen eigentümlich chokoladenbraun[1]) wie uns dies schon bei Versuchen an Katzen und Hunden aufgefallen war. Die Untersuchung der Fäces geschah wie schon beschrieben. Der Stuhl wurde in Versuch XXVII erst nach $^1/_2$ Tag untersucht; sonst wurden die Fäces sofort angesäuert und zuerst mit Alkohol verrieben und digeriert. Mit Ausnahme des letzten Versuchs führte diese einfache Methode schon zum Ziel. Die Fäces im Versuch XXX wurden (bei sauerer Reaktion) mit Alkohol im Soxhletapparat extrahiert, der Extraktionsrückstand in Wasser gelöst und mit den bekannten Proben geprüft.

Tannigen-Versuche an Menschen.

No. XXVII—XXX.

Versuchstag	Menge des innerlich genommenen Tannigen	Befund im Harn	Befund in den Fäces
XXVII) 18. VIII. Arbeiter	**6 g** in aqua, auf einmal	Harn von 36 Stunden enthält weder Tannigen noch Tannin oder Gallussäure	Kot nach 18 Stunden enthält beträchtliche Mengen **Gerbsäure** und Spuren von Gallussäure..

[1]) Biedert fand „ein gewisses Rotbraunwerden des Stuhls.“ Therapeutische Wochenschrift 1896, No. 12. Wien. Zur Anwendung des Tannigen.

Versuchstag	Menge des innerlich genommenen Tannigen	Befund im Harn	Befund in den Fäces
XXVIII) 19. VII. Dr. R.	**3,5 g** in aqua, in 3 Dosen	Harn von 3, 5 und 9 Stunden giebt keine positive Farbenreaktion	Die Fäces nach 10 Stunden zeigten direkt geprüft Jodreaktion. Der Stuhl nach 24 Stunden enthält beträchtliche Mengen **Gerbsäure** und Spuren von Gallussäure.
XXIX) 24. VIII. Patientin	**6 g** in aqua täglich	Ausfall aller Reaktionen negativ	**Gerbsäure** noch deutlich nachweisbar. Spuren von Gallussäure.
XXX) 25. VIII. Diener K.	**5 g** in aqua in 2 Gaben	Harn zeigte keine charakteristischen Farbenreaktionen	Stuhl nach 20 Stunden; Extrakt tannigenfrei. Flockiger Niederschlag bei Zusatz von Salmiakleimlösung. Durch neutrale oder schwachsaure Chininlösung Niederschlag, der sich in Essigsäure löst; Gegenwart von **Gerbsäure** bewiesen, Spuren von Gallussäure vorhanden.

In den Harn war bei diesen Versuchen auch nicht eine Spur von Tannigen oder seinen Abkömmlingen übergegangen. Dagegen fand sich in den Fäces ganz unerwarteter Weise nicht etwa unverändertes Tannigen, sondern bedeutende Mengen von **Gerbsäure** neben Spuren von Gallussäure.

Um zu entscheiden, ob vielleicht Gerbsäure an Eiweiss gebunden den Körper in den Fäces verlässt, wurde der Stuhl des Dieners K (Versuch XXX) daraufhin untersucht. In einem Vorversuch hatte ich mich überzeugen können, dass ich aus der Verbindung der Gerbsäure mit Eiereiweiss durch Einwirkung von Pepsin oder Pankreatin[1]) die Gerbsäure wieder in Freiheit setzen konnte, wie dies auch schon von anderer Seite angenommen worden ist. In den untersuchten Fäces konnte nach Entfernung des freien Tannin durch Verdauung keine Gerbsäure mehr erhalten werden, ebenso wie ich in dem Tannin-Kaninchenversuch No. XIII in dem eiweisshaltigen Harn keine an Eiweiss gebundene Gerbsäure nachweisen konnte.

Fermentwirkung (Pankreas etc.) scheint nach unseren Versuchen bei dieser Abspaltung von Gerbsäure im Darm nicht be-

[1]) Präparate von Grübler.

teiligt zu sein; vielleicht aber Fäulnisvorgänge. Freilich müssten sie dann anders als die von mir gemachten Versuche mit faulem Pankreas verlaufen. Immerhin ist die Abspaltung der Gerbsäure begreiflich in Hinsicht auf die Verseifung mit Ammoniak, das Tannigen glatt in Gerbsäure überführt.

Bevor ich in einem kurzen Überblick unsere gewonnenen Versuchsresultate zusammenstelle, soll noch entschieden werden, ob die interessante Wirkung der Gerbsäure, die Harnmenge verringernd zu beeinflussen, die von verschiedenen Seiten behauptet, von mir freilich nicht bestätigt worden ist, etwa dem Tannigen zukommt. Da diese Versuchsreihen an Kaninchen und Katzen in allen ihren Einzelheiten den Versuchen mit Tannin, No. XII, XIII und XIV, entsprechen, kann ich auf die Beschreibung dieser letzteren verweisen.

Das Kaninchen erhielt pro die 200 g Mohrrüben, die Katze 150 g fettfreies Rindfleisch.

Versuche No. XXXI und XXXII.

A) Kaninchen.

Versuchstag	Menge und Anwendungsart des einverleibten Tannigen	Harnmenge in ccm	Spezif. Gewicht	Gesamtmenge des Harns in den einzelnen Perioden in ccm	Durchschnittsmenge pro Tag
XXXI) 31. VII.	—	—	—		
1. VIII.	—	205	1014		
2. VIII.	—	100	1013	5 Vorversuchstage	
3. VIII.	—	130	1013	955	191
4. VIII.	—	200	1010		
5. VIII.	1,0 Tannigen in aqua	320	1010		
6. VIII.	1,0 Tannigen in aqua	270	1007		
7. VIII.	1,0 Tannigen in aqua	235	1019		
8. VIII.	1,0 Tannigen in aqua	300	1010	5 Versuchstage 1300	260
9. VIII.	1,0 Tannigen in aqua	345	1005		
10. VIII.	—	150	1008		
11. VIII.	—	275	1007	3 Nachversuchstage 580	
12. VIII.	—	145	1010		193
13. VIII.	—	160	1013		
14. VIII.	—	Exitus			

Der Versuch musste wegen Tod des Versuchstieres unterbrochen werden.

B) Katze.

Versuchstag	Menge und Anwendungsart des einverleibten Tannigen	Harnmenge in ccm	Spezif. Gewicht	Gesamtmenge des Harns in den einzelnen Perioden in ccm	Durchschnittsmenge pro Tag
XXXII) 31. VII.	—	—	—		
1. VIII.	—	130	über 1040		
2. VIII.	—	105	—	5 Vorversuchstage	
3. VIII.	—	115	—		104
4. VIII.	—	65	—	520	
5. VIII.	1,0 Tannigen in aqua	105	—		
6. VIII.	1,0 Tannigen	90	—		
7. VIII.	1,0 „	135	1040	5 Versuchstage	
8. VIII.	1,0 „	80	über 1040		95
9. VIII.	1,0 „	70	1035	475	
10. VIII.	—	100	über 1040		
11. VIII.	—	175	1032		
12. VIII.	—	85	über 1040	5 Nachversuchstage	
13. VIII.	—	85	—		106
14. VIII.	—	90	—	530	
15. VIII.	—	95	1032		
16. VIII.	—	170	1023	—	—

Aus diesen Versuchen ergiebt sich wohl mit Sicherheit, dass unter dem Einfluss des Tannigen bei Katzen und Kaninchen die Harnmenge jedenfalls nicht merklich vermindert wird.

Vergegenwärtigen wir uns noch einmal die Ergebnisse unserer Versuche, so darf man sagen, dass das **Tannigen** den gestellten Forderungen insofern sicher entspricht, als die Versuche die Persistenz resp. Abspaltung von Gerbsäure im Darm nachgewiesen haben. Ohne die Magenthätigkeit zu stören, passiert es bei Katzen zum Teil unverändert den Darm, so dass es bis zu den tiefsten Abschnitten derselben seine adstringierende Eigenschaft entfalten kann. Da man es nun ohne Gefahr in grösseren Dosen geben darf, so kann man auch hoffen mit ihm grosse Flächen des Darms auszutrocknen und die Sekretion ihrer Drüsen herabzusetzen. Aber nicht nur als Tannigen, das als solches im stande ist, durch Fällung von Leim und Eiweissstoffen zu adstringieren, sondern auch im Umwandlungsprodukt der Gerbsäure kann es seine therapeutische Wirkung entfalten: dass wir in den Fäces von vier Menschen nach 3,5—6 g Tannigen Gerbsäure in nicht unbeträchtlicher Menge gefunden haben,

dürfte besonders die Heilwirkungen erklären, die ihm vielfach nachgerühmt werden.

Einen derartigen Effekt, nach Darreichung eines Gerbsäure-Präparates noch Gerbsäure im Kot zu finden, würde sich kaum durch Verordnung von grössten Mengen von Dekokten gerbsäurehaltiger Droguen erreichen lassen.

Warum im Darm der Kaninchen und Tauben alles Tannigen zu Gallussäure und anderen noch unbekannten Produkten umgewandelt wird, wissen wir nicht; doch mag es auf der verschiedenen In- und Extensität der chemischen Umwandlungsprozesse im Darm dieser Tiere beruhen, die wohl nach der Species und auch nach der Nahrung sehr verschieden sein werden. Dass Tannigen niemals unverändert bis in den Harn gelangt, erklärt sich aus dem labilen Charakter der ätherartigen Verbindung des Tannigen. Im Darm oder wenigstens im Blut muss es den chemischen Angriffen erliegen.

Dass aber bei der Katze nicht Tannigen, und beim Menschen nicht Gerbsäure nach Tannigengenuss sich im Harn findet, war nach meinen Versuchen, die ich mit Gerbsäure angestellt habe und die eine schnelle und sichere Umwandlung der Gerbsäure auf ihrem Lauf vom Applikationsort durch das Blut erwiesen haben, gar nicht mehr zu erwarten. Somit dürfte die Lehre von der Fernwirkung der Gerbsäure auch durch diese Tannigenversuche erschüttert werden. Denn es scheint in der ganzen Länge des Darmtraktus des Menschen allmählich Gerbsäure aus Tannigen gebildet zu werden, wie sich aus ihrer Ausscheidung im Kot ergiebt, ohne dass sie vom Darm aus unbehindert auf dem Wege der Nieren den Körper verlassen könnte.

Die Hoffnung, die Escherich[1]) ausspricht, dass man mit Hilfe des Tannigen nunmehr besser als früher eine adstringierende Fernwirkung würde erreichen können, erscheint somit aussichtslos.

Beim Abschluss meiner Arbeit gelangte ich noch in den Besitz einer Inaugural-Dissertation von Victor Bauer[2]), der über Gerbsäure und Tannigen pharmakologische Untersuchungen angestellt hat. Von seinen Resultaten, die uns hier interessieren,

---

[1]) Escherich: Therapeutische Wochenschrift, No. 10, 1896. Wien Die Anwendung des Tannigen bei Diarrhöen der Kinder.

[2]) Beiträge zur Kenntnis des Tannins und einiger verwandter Substanzen. Dorpat 1896, mit ausführlichem Litteraturverzeichnis.

führe ich seine Beobachtungen über die Ausscheidung aus dem Organismus an. Nach bekannten Methoden prüfte er an Hunden und Katzen, die er mit Gerbsäure vergiftet hatte, den Harn auf Gerbsäure und Gallussäure. Die Angabe von Lewin und Stokmann über die Ausscheidung von Gerbsäure bei Kaninchen hat er indessen nicht nachgeprüft. Niemals gelang es ihm Gerbsäure im Harn seiner Versuchstiere zu finden. Bemerkt sei noch, dass nach seinen Angaben ausserordentlich rasch (nach $1^1/_2$ Stunden in einem Fall) innerlich gegebene Gerbsäure im Harn eines Hundes als Gallussäure erschien. Die Ausscheidung der Gallussäure erstreckte sich meistenteils über 36—48 Stunden. Während er also in seinen Versuchen mit Gerbsäure zu denselben Resultaten gekommen ist, wie wir, befinden sich unsere Angaben über das Tannigen zum Teil in direktem Widerspruch mit den seinigen. Behauptet er doch, dass er durch Ausschütteln mit neutralem Essigäther aus dem Harn eines Hundes, dem Tannigen intravenös gegeben war (0,19 g pro Kilo Körpergewicht), Tannigen habe gewinnen können. Diese Angabe sowie die Notiz, dass er auch im Harn von Katzen Tannigen habe nachweisen können nach Einverleibung von 1,0 und 2,0 in 5 % Sodalösung, bedürfen einer Nachprüfung, zumal da er selbst angiebt, dass ein zweiter analoger Versuch an der Katze negativ ausfiel. Herrn Professor Meyer's Angabe, dass im Kot von Katzen unverändertes Tannigen bei innerlicher Anwendung erscheint, wird auch von ihm bestätigt.

Es ist mir eine angenehme Pflicht, Herrn Professor Meyer für die Überweisung dieses Themas, sowie für das liebenswürdige Entgegenkommen und für die bereitwillige Unterstützung bei meinen Versuchen meinen herzlichsten Dank auszusprechen. Ebenso danke ich an dieser Stelle Herrn Dr. Rost für seine freundliche Hilfe.

Lebenslauf.

Ich, *Carl August Hugo Spickenboom*, katholischer Konfession, wurde am 13. Juni 1868 in Duisburg, als Sohn des Rentners Joh. Heinrich Spickenboom und der Helene, geb. Pöttgen, geboren. Von Ostern 1878 bis Herbst 1889 besuchte ich das dortige Gymnasium, von Herbst 1889 bis Herbst 1890 das Gymnasium in Coesfeld, welches ich mit dem Zeugnis der Reife verliess, um in Bonn Medizin zu studieren. Hier verblieb ich Winter-Semester 1890/91 und Sommer-Semester 1891. Winter-Semester 1891/92 und Sommer-Semester 1892 studierte ich in Marburg, woselbst ich am 4. August meine ärztliche Vorprüfung bestand. Winter-Semester 1892/93 genügte ich meiner halbjährigen Militärpflicht mit der Waffe beim Infanterie-Regiment von Göben (2. Rheinisches) No. 28 in Bonn. Sommer-Semester 1893 bezog ich die Universität München, Winter-Semester 1893/94 die zu Berlin. Sommer-Semester 1894 kehrte ich nach Marburg zurück und beendete am 3. Juli 1895 das medizinische Staatsexamen. Das Examen rigorosum bestand ich am 4. Juli 1895.

Vom 1. September 1895 bis zum 1. März 1896 diente ich als einjährig-freiwilliger Arzt im 2. westfälischen Husaren-Regiment No. 11 in Düsseldorf, woselbst ich vom 1. März 1896 bis zum 12. April 1896 meine freiwillige sechswöchige Uebung als Unterarzt der Reserve ableistete.

Durch Allerhöchste Kabinetsordre vom 28. Mai 1896 wurde ich zum Assistenzarzt II. Klasse der Reserve befördert.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren und Dozenten:

In Bonn: Kekulé †, Kochs, Leo, Pflüger, Schaafhausen, v. la Valette St. George.

In Marburg: Ahlfeld, Barth, Gasser, Greeff †, Fränkel, Külz †, Küster, Lahs, Mannkopff, Marchand, Melde, Müller, A. Meyer, H. Meyer, Plate, Strahl, Uhthoff, v. Büngner, v. Heusinger, Zincke, Zumstein.

In München: Bauer und Klaussner.

In Berlin: v. Bergmann, Burchardt, Mendel, Schweninger, Senator, Winter.

Allen diesen hochverehrten Herren meinen herzlichsten Dank.